

Случай первичного иммунодефицита с иммунной дисрегуляцией: особенности клинической манифестации и сложности диагностики

*Е. Н. СЕРЕБРЯКОВА^{1,2}, Т. В. ШИЛОВА^{1,2},
А. С. КОЖЕВНИКОВ^{1,2}, Э. И. КИЛЬМУХАМЕТОВА^{1,2}

¹ ФГБОУ ВО Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Челябинск, Россия

² Челябинская областная детская клиническая больница, Челябинск, Россия

Резюме

В статье представлено описание случая редкого первичного иммунодефицита с иммунной дисрегуляцией — дефицита CD25 с манифестацией в неонатальном периоде в виде тяжелой хронической диареи, подверженности вирусным, бактериальным, грибковым инфекциям, аутоиммунными проявлениями, синдромом мальабсорбции, гипотрофией, поражением кожи, подтвержденной при анализе ДНК гомозиготной мутацией в гене *IL2-RA*. В статье рассматривается роль *IL2-RA* в созревании и дифференцировке Т-лимфоцитов, современные подходы к классификации первичных иммунодефицитов с иммунной дисрегуляцией, принципы диагностики и лечения дефицита CD25, проводится анализ и сопоставление других описанных в литературе случаев дефицита CD25.

Ключевые слова: дефицит CD25; первичный иммунодефицит с иммунной дисрегуляцией; диагностика; клинические проявления

Для цитирования: Серебрякова Е. Н., Шилова Т. В., Кожевников А. С., Кильмухаметова Э. И. Случай первичного иммунодефицита с иммунной дисрегуляцией: особенности клинической манифестации и сложности диагностики. *Антибиотики и химиотер.* 2024; 69 (3–4): 51–57. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-3-4-51-57>. EDN: KKPVRM.

A Case of Primary Immunodeficiency with Immune Dysregulation: Features of Clinical Manifestation and Diagnostic Difficulties

*ELENA N. SEREBRYAKOVA^{1,2}, TATIANA V. SHILOVA^{1,2},
ARTEM S. KOZHEVNIKOV^{1,2}, ELINA I. KILMUKHAMETOVA^{1,2}

¹ South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Chelyabinsk, Russia

² Chelyabinsk Regional Children's Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russia

Abstract

The article describes a case of a rare primary immunodeficiency with immune dysregulation — CD25 deficiency with manifestation in the neonatal period in the form of severe chronic diarrhea, susceptibility to viral, bacterial, and fungal infections, autoimmune manifestations, malabsorption syndrome, hypotrophy, skin lesions, confirmed by a homozygous mutation in the *IL2-RA* gene detected by DNA analysis. The article discusses the role of *IL2-RA* in the maturation and differentiation of T-lymphocytes, modern approaches to the classification of primary immunodeficiencies with immune dysregulation, principles of diagnosis and treatment of CD25 deficiency, as well as analyzes and compares other cases of CD25 deficiency described in the literature.

Keywords: CD25 deficiency; primary immunodeficiency with immune dysregulation; diagnosis; clinical manifestations

For citation: Serebryakova E. N., Shilova T. V., Kozhevnikov A. S., Kilmukhametova E. I. A case of primary immunodeficiency with immune dysregulation: features of clinical manifestation and diagnostic difficulties. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy.* 2024; 69 (3–4): 51–57. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-3-4-51-57>. EDN: KKPVRM.

Введение

Первичные иммунодефициты с иммунной дисрегуляцией, согласно обновленной в 2022 г. классификации Международного союза иммуно-

логических сообществ (International Union of Immunological Societies, IUIS), относят к 4-му классу, в который включены следующие группы заболеваний: 1) Семейный гемофагоцитарный лимфо-

*Адрес для корреспонденции:
E-mail: doctor-hit@yandex.ru



EDN: KKPVRM

*Correspondence to:
E-mail: doctor-hit@yandex.ru



гистиоцитоз; 2) Семейный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз с гипопигментацией; 3) Дефекты регуляторных Т-клеток; 4) Аутоиммунные синдромы с лимфопролиферацией/без лимфопролиферации; 5) Иммунная дисрегуляция с колитом; 6) Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром; 7) Восприимчивость к вирусу Эбштейна–Барра и лимфопролиферативные заболевания [1].

Дефицит альфа-субъединицы рецептора интерлейкина-2 (IL-2RA, CD25) — первичный иммунодефицит с нарушением иммунной регуляции, относится к группе дефектов регуляторных Т-клеток, развивается в результате мутаций в гене *IL2RA*, кодирующем альфа-цепь рецептора к интерлейкину-2 с аутосомно-рецессивным механизмом наследования. У лиц с дефицитом IL-2RA с младенческого возраста имеют место рецидивирующие вирусные, грибковые, бактериальные инфекции, лимфоаденопатия, аутоиммунные заболевания, в том числе аутоиммунная энтеропатия и экзематозные поражения кожи [2, 3].

Интерлейкин-2 (IL-2) в основном продуцируется активированными Т-лимфоцитами, стимулирует рост и дифференцировку Т-лимфоцитов, в частности, способствуя дифференцировке Т-супрессоров, предотвращающих аутоиммунные реакции, дифференцировке Т-клеток памяти, обеспечивающих противомикробную защиту, также IL-2 стимулирует рост и дифференцировку Т-хелперов, Т-цитотоксических лимфоцитов, NK-клеток, тем самым играя ключевую роль в поддержании клеточно-опосредованного иммунитета. Действие IL-2 реализуется при взаимодействии с рецептором к IL-2 (IL-2R), гетеротримерным протеином, который экспрессируется на поверхности иммунных клеток. Три рецепторные цепи IL-2R α (IL-2RA, CD25), β (IL-2RB, CD122) и γ (IL-2RG, CD132) экспрессируются не одинаково в различных типах клеток и, таким образом, образуют низкоаффинные, промежуточные и высокоаффинные рецепторы к IL-2. IL-2RA связывает IL-2 с низким сродством, комбинация IL-2RB и IL-2RG — с промежуточным сродством, комбинация трёх рецепторных цепей α (IL-2RA, CD25), β (IL-2RB, CD122) и γ (IL-2RG, CD132) образует IL-2R с высоким сродством. В результате нарушения синтеза альфа цепи IL-2R вследствие мутаций в гене *IL2RA* индивидум демонстрирует иммунную недостаточность, связанную с нарушением противомикробной защиты, и аутоиммунные заболевания в результате нарушения роста и дифференцировки Т-лимфоцитов, в том числе сходные с первичными иммунодефицитами с иммунной дисрегуляцией, в частности с X-сцепленным синдромом иммунной дисрегуляции, полиэндокринопатии и энтеропатии (IPEX-синдромом), при котором обнаруживают мутации в гене белка 3 forkhead box (FoxP3), являющийся факто-

ром транскрипционной активности и репрессии регуляторных Т-клеток [3–5].

Материал и методы

Мы представляем случай дефицита CD25, подтверждённого выявленной мутацией в гене *IL-2RA*. Пациент находился под нашим наблюдением в течение 2 мес., за время наблюдения пациенту были проведены лабораторные методы исследования, позволившие исключить наследственные заболевания обмена веществ и подтвердить первичный иммунодефицит с иммунной дисрегуляцией, по результатам исследования ДНК по технологии секвенирования методом парно-концевого чтения.

Результаты

Пациент Д., мальчик, поступил в отделение новорождённых Челябинской детской областной клинической больницы (ЧОДКБ) в возрасте 3 мес. с жалобами на повторные эпизоды лихорадки, жидкий стул со слизью.

Из анамнеза заболевания известно, что в возрасте двух нед. у ребёнка появился жидкий стул со слизью, на 4-е сутки заболевания появилась рвота, на 7-е сутки заболевания (возраст 3 нед.) — фебрильная лихорадка, ребёнок был госпитализирован в инфекционное отделение Городской клинической больницы № 9 г. Челябинска, а на 2-е сутки госпитализации по тяжести состояния переведён в отделение анестезиологии и реанимации Городской клинической больницы № 9 г. Челябинска, где получал патогенетическую, этиотропную, симптоматическую терапию (инфузионная терапия, частичное энтеральное питание, парентеральное питание, антибактериальная терапия). На фоне проводимой терапии сохраняется диарея, нарушение водно-электролитного баланса (стойкая гипонатриемия, отёки), в связи со стойкой гипонатриемией, по рекомендации эндокринолога, начата терапия гидрокортизоном, с последующей коррекцией дозы и восстановлением концентрации уровня натрия до физиологической нормы, с постепенным снижением дозы и отменой гидрокортизона с учётом получения нормальных значений уровня адренокортикотропного гормона, уровня кортизола и 17-гидроксипрогестерона. На 13-е сутки пребывания в стационаре методом мультиспиральной компьютерной томографии диагностирован тромбоз верхней яремной вены, плечевоголовной и верхней полой вены, по поводу которого начата гепаринотерапия с коррекцией дозы под контролем параметров гемостаза. Ребенок получил курс внутривенного иммуноглобулина, получена некоторая положительная динамика — увеличен объём энтерального питания, сократился объём патологических потерь со стулом, уменьшились отёки. На 26-е сутки (возраст 1,5 мес.) пребывания в стационаре клинические и лабораторные признаки системного

воспалительного ответа — лихорадка, гранулоцитоз, нарастание уровня СРБ, начата антибактериальная, противогрибковая терапия, проведён курс внутривенного иммуноглобулина, получена положительная динамика, после отмены антибактериальной, противогрибковой терапии (возраст 2 мес.) — лихорадка, диарея, в стуле примесь большого количества крови. В ликворе методом ПЦР обнаружены *Haemophilus influenzae* и *Candida albicans*, установлен диагноз менингит, начата антибактериальная и противогрибковая терапия. В крови методом ПЦР выявлена цитомегаловирусная инфекция. Ребёнку проведён курс иммуноглобулина человека антицитомегаловирусного, получена кратковременная положительная динамика, далее вновь повторные эпизоды лихорадки, диареи на фоне антибактериальной терапии широкого спектра действия, при повторных люмбальных пункциях выявлено нарастание цитоза в ликворе, в общем и биохимическом анализах крови лабораторные критерии системного воспалительного ответа (повышение концентрации С-реактивного белка, прокальцитонина, гранулоцитоз), бактериологический посев крови роста не дал. По данным компьютерной томографии головного мозга, признаки кортикальной атрофии, по данным компьютерной томографии органов брюшной полости — гепатоспленомегалия, пневматоз кишечника, расширение правого мочеточника. В возрасте 3 мес. у ребёнка признаки поражения кожи (генерализованная папулезная сыпь, гиперемия в естественных складках кожи, крупнопластинчатое и мелкопластинчатое шелушение кожи). При инструментальном обследовании при колоноскопии выявлены признаки язвенного терминального илеита, умеренно выраженного катарального колита, при эзофагодуоденоскопии поверхностный гастрит с геморрагическим компонентом, эрозивный бульбит. По поводу нарастания анемии за время пребывания в инфекционном отделении ребёнку неоднократно проводились трансфузии препаратов крови. Для исключения первичного иммунодефицита, наследственных болезней обмена для дальнейшего обследования и лечения рекомендован перевод в ЧОДКБ с заключительным диагнозом при переводе: «Генерализованная инфекция сочетанной вирусно-грибково-бактериальной этиологии с поражением центральной нервной системы (менингит), кожных покровов, слизистых оболочек, мочеполовой системы, желудочно-кишечного тракта (эрозивный гастрит, гастроэнтероколит, язва терминального отдела подвздошной кишки), тяжёлой степени».

Из анамнеза жизни известно, что пациент Д. родился от второй беременности, которая протекала на фоне хронического бронхита, хронического цистита, анемии лёгкой степени у матери, вторых своевременных индуцированных быстрых

самостоятельных родов на сроке 41 нед., масса при рождении 3420 г, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Близкородственный брак родители ребенка отрицают, по национальности родители узбеки. С рождения состояние удовлетворительное, ребёнок приложен к груди в родильном зале, в возрасте 3 сут выписан из родильного дома под наблюдение участкового врача педиатра, в течение первых двух недель жизни до возникновения настоящего заболевания состояние было удовлетворительным, находился на грудном вскармливании по требованию.

При поступлении в отделение новорождённых ЧОДКБ состояние ребёнка тяжёлое, тяжесть состояния обусловлена проявлениями синдрома системного воспалительного ответа, распространённым дерматитом, признаками артрита левого коленного и правого тазобедренного суставов, гипотрофией, синдромом мальабсорбции.

При лабораторном обследовании за время динамического наблюдения неоднократно выявлялся лейкоцитоз до максимальных значений $19,7 \times 10^9/\text{л}$, С-реактивный белок — до 118,49 мг/л, лактат — до 4,9 ммоль/л, прокальцитонин — до 1,86 нг/мл. Уровень витамина Д — 20,5 нг/мл. В ликворе цитоз — до 512 клеток в 1 мкл за счёт активированных моноцитов и лимфоцитов.

В иммунограмме: иммуноглобулины: IgG 9,1 г/л, IgM 1,4 г/л, IgA 1,0 г/л, CD3 79,8, CD3+CD4+ 30,7, CD3+CD8+ 46,8, К (4/8) 0,66, CD16 14,9, CD19 4,9, CD4+CD8+ 1,4, НСТ спонтанный 21%, НСТ индуцированный 91%, Трес 337×10^5 копий, Крес 67×10^5 копий. Диаскин тест отрицательный. Результаты исследования крови на антинуклеарный фактор, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, антитела к кардиолипину, ревматоидный фактор, антитела к нативной ДНК — отрицательные.

Результат исследования крови на болезнь Помпе, Фабри, Гоше, Ниммана-Пика — отрицательные, активность кислой липазы в пределах референсных значений. Результат tandemной масс-спектрометрии крови на наследственные болезни обмена — отрицательный. Заключение по результату анализа органических кислот в моче методом газовой хроматографии с масс-спектрометрией: «Повышение концентрации ряда метаболитов, вероятно, вторичного характера, или обусловленное наследственными заболеваниями, в том числе дефицитом пиридоксамина-5-прайм-фосфат-оксидазы».

При инструментальном обследовании при доплерографии выявлен неокклюзионный тромбоз левой подключичной и яремной вены. При рентгенографии нижних конечностей выявлены рентгенологические признаки рахитоподобного заболевания (бокаловидная деформация дистальных отделов бедренных костей со сниже-

нием костной плотности и бахромчатой эпифизарной зоной, бокаловидная деформация проксимального отдела большеберцовых костей и С-образная деформация костей голени слева и справа). При ультразвуковом исследовании (УЗИ) коленных и тазобедренных суставов выявлены признаки синовита левого коленного и правого тазобедренного суставов. При УЗИ органов брюшной полости — гепатоспленомегалия, увеличение мезентериальных лимфоузлов, лёгкое расширение холедоха, нефромегалия, умеренные диффузные изменения почек, отёк стенок чашечно-лоханочной системы справа. При УЗИ вилочковой железы — уменьшение размеров вилочковой железы. Патологических изменений при офтальмологическом исследовании не обнаружено. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга с контрастным усилением — множественные субэпендимальные узлы, множественные интрапаренхиматозные узлы в лобной и теменной долях слева. При повторном исследовании в динамике количество узлов уменьшилось, описанные очаги расценены как грибовое поражение головного мозга. По данным МРТ области шеи, грудной клетки, живота, конечностей — дополнительных образований, увеличенных лимфоузлов не выявлено. При эхокардиографии обнаружено увеличение размеров левого желудочка. По данным электроэнцефалографии (ЭЭГ) — умеренные общемозговые нарушения, стадии сна дифференцированы, эпилептиформной активности не зарегистрировано. При проведении ЭЭГ в динамике выявлена региональная эпилептиформная активность: острые волны в левой лобно-центральной области.

При исследовании ДНК методом клинического секвенирования была выявлена мутация c.473_485delCTCTACACAGAGG в гомозиготном варианте в области chr10:6021575ACCTCTGTGTAGAG>A, в гене *IL2RA*, которая ассоциируется с первичным иммунодефицитом с иммунной дисрегуляцией — дефицитом *IL2RA* (Immunodeficiency 41 with lymphoproliferation and autoimmunity, *IL2RA* deficiency, CD25 deficiency, IMD41).

За время нахождения пациента Д. в отделении новорождённых ЧОДКБ сохраняется волнообразное течение эпизодов лихорадки, диареи, патологических потерь со стулом, лабораторных признаков системного воспалительного ответа, менингита по данным ликворограммы. Ребёнок получает частичное энтеральное питание, парентеральное питание и инфузионную терапию, антибактериальную терапию широкого спектра действия, противогрибковую терапию с учётом данных бактериологического исследования, витаминотерапию (токоферола ацетата и холекальциферол), панкреатин, повторные курсы внутривенного иммуноглобулина. В возрасте 5 мес.

ребёнок для дальнейшего лечения был переведен в Клинику Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, после стабилизации состояния пациент Д. переведен в Клинику «НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой» для проведения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Первая ТГСК была проведена пациенту Д. в возрасте 10 мес., состояние ребёнка оставалось тяжёлым, была начата иммуносупрессивная терапия сиролимусом, в возрасте 12 мес. ребёнку проведена повторная ТГСК, в течение 2 мес. после повторной ТГСК в состоянии ребёнка получена положительная динамика, появилась толерантность к энтеральному питанию, увеличились темпы физического и моторного развития.

Обсуждение результатов

Первый случай дефицита CD25 был описан в 1997 г. N. Sharfe и соавт. (Канада, Торонто) [6] у мальчика, рождённого от двоюродных брата и сестры, с младенческого возраста страдавшего персистирующими вирусными, бактериальными и грибковыми инфекциями, хронической диареей, хроническим заболеванием лёгких, анемией, лимфаденопатией и гепатоспленомегалией, неспособностью отторгнуть аллогенный кожный трансплантат. Анализ ДНК пациента выявил мутации в гене *IL-2RA*. В 2007 г. A. A. Caudy и соавт. (США, Принстон) [3] описали мальчика с IPeX-подобным синдромом с манифестацией с возраста 6 нед. с тяжёлой хронической диареей, экземой, инсулинозависимым диабетом, аутоиммунной гемолитической анемией, гипотермией, аутоиммунной нейтропенией, рецидивирующей цитомегаловирусной инфекцией, персистирующими инфекциями дыхательных путей с нормальным геном белка FoxP3 и аутосомно-рецессивными мутациями в гене *IL-2RA*. В 2013 г. K. Goudy и соавт. (Италия, Милан) [7] описали девочку 8 лет рождённую от двоюродных брата и сестры с манифестацией с неонатального периода тяжёлой хронической диареи, требующей частого парентерального питания, и тяжёлой экземы, рецидивирующей цитомегаловирусной инфекцией, аутоиммунным тиреоидитом, алопецией, лимфаденопатией, рецидивирующими бактериальными инфекциями, пациентка находилась на комбинированной терапии глюкокортикостероидами и такролимусом, получала повторные многократные курсы антибактериальной и противогрибковой терапии, ганцикловир. Отец и мать пациентки оказались гетерозиготными по мутации в гене *IL-2RA*, которая в гомозиготном варианте была обнаружена при анализе ДНК у пациентки. Трансплантация гемопоэтических стволо-



Уровень С-реактивного белка у пациента Д. за 5 мес. жизни с момента манифестации заболевания.
Level of C-reactive protein in patient D. over 5 months from the moment of manifestation of the disease.

вых клеток была эффективным методом лечения во всех трёх описанных случаях [3, 6, 7]. В 2014 г. L. Bezgodnik и соавт. (Аргентина, Буэнос-Айрес) [4] описали дефицит CD25 в результате гомозиготной миссенс-мутации в гене IL-2RA у пациентки 5 лет (усыновленную, без истории родителей) с тяжёлым атопическим дерматитом, манифестировавшим с раннего неонатального периода, хронической диареей, алопецией и рецидивирующими инфекциями нижних и верхних дыхательных путей. Субстратом тяжёлого поражения паренхимы лёгких был облитерирующий бронхиолит с гиперплазией лимфоцитов, на момент публикации пациентка ожидала ТГСК. До конца 2023 г. в литературе описано ещё несколько случаев дефицита CD25, наиболее частыми симптомами у пациентов были тяжёлая диарея, рецидивирующие вирусные, бактериальные, грибковые инфекции, аутоиммунные заболевания. Наиболее распространённой терапевтической стратегией у пациентов с дефицитом CD25 до ТГСК были антибактериальная, противогрибковая, противовирусная и иммуносупрессивная терапия (сиролимус, глюкокортикостероиды) [2, 5, 8, 9]. У представленного нами пациента дефицит CD25 манифестировал упорной диареей в неонатальном периоде, в первые месяцы жизни принявшей упорный, хронический, тяжёлый характер, требующий парентерального питания, с развитием синдрома мальабсорбции, следствием которого стали гипотрофия, клинические и рентгенологические проявления рахитоподобного заболевания, вероятно, в результате нарушения всасывания кальция в желудочно-кишечном тракте. Клиническими проявлениями нарушения противоинфекционной защиты в результате дефицита CD25 у нашего пациента стали идентифицированные методом ПЦР в крови и ликворе рецидивирующие бактериальные, вирусные, грибковые инфекции с поражением кожи, желудочно-кишечного тракта,

центральной нервной системы. Рецидивирующие эпизоды лихорадки и рецидивирующие лабораторные признаки системного воспалительного ответа на фоне антибактериальной, противогрибковой терапии, увеличение мезентериальных лимфоузлов, признаки язвенного терминального илеита по данным колоноскопии, эрозивный бульбит по данным эзофагодуоденоскопии, синовит у нашего пациента, вероятно, были проявлениями нарушения регуляторной функции Т-клеток. На рисунке представлены данные об уровне С-реактивного белка у нашего пациента с начала манифестации заболевания в неонатальном периоде и до возраста 5 мес.

Как показано на рисунке, уровень С-реактивного белка у нашего пациента как проявление системного воспалительного ответа колеблется в значительных пределах имея пики, достигающие более 100 мг/л, имеющие место на фоне проведения антибактериальной, противогрибковой терапии. Уровень С-реактивного белка в течение 5 мес. жизни практически не достигает нормальных значений, что свидетельствует о постоянной активации системного воспалительного ответа, связанного, вероятно, как с ответом на инфекционные факторы, так и с нарушением иммунологической толерантности.

Следует отметить, что спектр заболеваний с нарушением иммунной регуляции по мере появления новых данных, связанных с анализом различных фенотипов первичных нарушений иммунной регуляции и результатами анализа ДНК, значительно расширился в последние годы, и включает в себя различные аутоиммунные, аутовоспалительные, лимфопролиферативные синдромы в сочетании со злокачественными новообразованиями и аллергическими проявлениями. Учитывая разнообразие фенотипов и неполное проявление всех признаков первичного нарушения иммунной регуляции у конкретного

индивидуума, клиницисты испытывают значительные сложности как в диагностике, так и в ведении пациентов с первичным нарушением иммунной регуляции, поскольку ТГСК может быть отсрочена из-за длительного процесса подготовки, до ТГСК клиницисту необходимо выдерживать баланс между высоким инфекционным риском и необходимостью иммуносупрессивной терапии, процедура ТГСК для пациента имеет свои риски, в том числе связанные с развитием реакции «трансплантат против хозяина» [10]. Особые трудности в диагностике первичных нарушений иммунной регуляции имеют место у пациентов первых месяцев жизни в силу неспецифичности клинических проявлений разнообразных заболеваний. В нашем случае клинические проявления у пациента Д. в первые два месяца жизни расценивались как генерализованное инфекционное заболевание, отсутствие эффекта от длительной массивной антибактериальной и противогрибковой терапии позволило предположить наличие у ребенка первичного иммунодефицита. Отсутствие значительных отклонений в количественных показателях иммунограммы в случае дефицита CD25 также затрудняет диагностику данного первичного иммунодефицита и требует проведения развернутых иммунологических тестов и молекулярно-генетического исследования, требующего времени для его выполнения. В нашем случае с момента манифестации и до установления диагноза первичного иммунодефицита с иммунной дисрегуляцией прошло около 5 мес., в отсутствие уточнённого диагноза у нашего пациента коридор терапевтических возможностей мог включать только антибактериальную, противогрибковую терапию, терапию внутривенным иммуноглобулином, коррекцию функции желудочно-кишечного тракта — парентеральное питание, инфузионная терапия, требующая катетеризации центральных вен и в свою очередь ставшая фактором риска тромбоза верхней полой вены и её ветвей на фоне постоянной активации системного воспалительного ответа.

Ограничения в исследовании

На момент написания статьи результат повторной ТГСК у пациента Д. пока не ясен, нет данных исследования ДНК родителей пациента Д.

Литература/References

1. Tangye S.G., Al-Herz W., Bousfiha A., Cunningham-Rundles C., Franco J.L., Holland S.M., Klein C., Morio T., Oksenhendler E., Picard C., Puel A., Puck J., Seppänen M.R.J., Somech R., Su H.C., Sullivan K.E., Torgerson T.R., Meyts I. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol.* 2022 Oct; 42 (7): 1473–1507. doi: 10.1007/s10875-022-01289-3.
2. Vignoli M., Ciullini Mannurita S., Fioravanti A., Tumino M., Grassi A., Guariso G., Favre C., D'Elia M.M., Gambineri E. CD25 deficiency: A new conformational mutation prevents the receptor expression on cell surface. *Clin Immunol.* 2019 Apr; 201: 15–19. doi: 10.1016/j.clim.2019.02.003.

Заключение

Дефицит CD25 является редким первичным иммунодефицитом с иммунной дисрегуляцией. Дефицит CD25 следует заподозрить у пациентов на основании характерных клинических проявлений. Наиболее частым и ранним симптомом дефицита CD25 является тяжёлая хроническая диарея. Поражение кожи (экзема) и восприимчивость к цитомегаловирусной инфекции также являются ранними симптомами дефицита CD25. Ранняя диагностика дефицита CD25 может улучшить прогноз и качество жизни пациентов. Исследование ДНК методом клинического секвенирования позволяет подтвердить диагноз дефицита CD25. Представление и объединение данных по дефициту CD25 необходимо для лучшего понимания проявлений и особенностей естественного течения данной патологии.

Благодарности

Коллектив авторов признателен врачам ГАУЗ «Городская клиническая больница № 9» г. Челябинска, врачам ГАУЗ «Челябинская областная детская клиническая больница», врачам Клиники Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета и Клиники «НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой» г. Санкт-Петербурга, проводившим лабораторные, инструментальные исследования, лечение пациента с редким первичным иммунодефицитом с иммунной дисрегуляцией с верой и надеждой на благоприятный исход.

Дополнительная информация

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Участие авторов. Е. Н. Серебрякова — написание текста, редактирование, финальное утверждение рукописи; Т. В. Шилова — редактирование текста, предоставление материалов генетического исследования; А. С. Кожевников — наблюдение за пациентом, сбор данных; Э. И. Кильмухаметова — наблюдение за пациентом, сбор данных.

3. Caudy A.A., Reddy S.T., Chatila T., Atkinson J.P., Verbsky J.W. CD25 deficiency causes an immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked-like syndrome, and defective IL-10 expression from CD4 lymphocytes. *J Allergy Clin Immunol.* 2007 Feb; 119 (2): 482–487. doi: 10.1016/j.jaci.2006.10.007.
4. Bezrodnik L., Caldirola M.S., Seminario A.G., Moreira I., Gaillard M.I. Follicular bronchiolitis as phenotype associated with CD25 deficiency. *Clin Exp Immunol.* 2014 Feb; 175 (2): 227–234. doi: 10.1111/cei.12214.
5. Lai N., Liu L., Lin L., Cui C., Wang Y., Min Q., Xiong E., Wang W., Ying W., Zhou Q., Hou J., Sun J., Wang J.Y., Wang X. Effective and safe treatment of a novel IL2RA deficiency with rapamycin. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020 Mar; 8 (3): 1132–1135.e4. doi: 10.1016/j.jaip.2019.09.027.

6. Sharfe N., Dadi H.K., Shahar M., Roifman C.M. Human immune disorder arising from mutation of the alpha chain of the interleukin-2 receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997 Apr 1; 94 (7): 3168–3171. doi: 10.1073/pnas.94.7.3168.
7. Goudy K., Aydin D., Barzaghi E., Gambineri E., Vignoli M., Ciullini Mannurita S., Doglioni C., Ponzoni M., Cicalese M.P., Assanelli A., Tommasini A., Brigida I., Dellepiane R.M., Martino S., Olek S., Aiuti A., Ciceri F., Roncarolo M.G., Bacchetta R. Human IL2RA null mutation mediates immunodeficiency with lymphoproliferation and autoimmunity. *Clin Immunol*. 2013 Mar; 146 (3): 248–261. doi: 10.1016/j.clim.2013.01.004
8. Baş Z., Bayraktutar B.N., Uçakhan Ö.Ö. Severe Dry Eye in CD25 Deficiency Syndrome. *Eye Contact Lens*. 2018 Jan; 44 (1): e1–e3. doi: 10.1097/ICL.0000000000000346.
9. Waheed N., Naseer M., Haider N., Suleman S., Ullah A. Whole exome sequencing identified a novel splice donor site variant in interleukin 2 receptor alpha chain. *Immunogenetics*. 2023 Apr; 75 (2): 71–79. doi: 10.1007/s00251-022-01278-1.
10. Tsilifis C., Slattey M.A., Gennery A.R. Too much of a good thing: a review of primary immune regulatory disorders. *Front Immunol*. 2023 Oct 31; 14: 1279201. doi: 10.3389/fimmu.2023.1279201.

Поступила / Received 02.02.2024

Принята в печать / Accepted 03.03.2024

Информация об авторах

Серебрякова Елена Николаевна — д. м. н., профессор кафедры госпитальной педиатрии; декан факультета клинической психологии, ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, Челябинск, Россия. ORCID ID: 0000-0002-4692-4802. ResearcherID: ABG-8330-2021. eLIBRARY SPIN-код: 8613-5714. Scopus Author ID: 36020648000

Шилова Татьяна Васильевна — к. м. н., доцент кафедры госпитальной педиатрии; декан педиатрического факультета ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, Челябинск, Россия. ORCID ID: 0000-0001-9826-9654. ResearcherID: JZS-8764-2024. eLIBRARY SPIN-код: 2028-9392. Scopus Author ID: 57211799427

Кожевников Артем Сергеевич — старший лаборант кафедры госпитальной педиатрии, ординатор второго года обучения по специальности Неонатология, ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, Челябинск, Россия. ORCID ID: 0009-0008-5400-3043. ResearcherID: RID72103. eLIBRARY SPIN-код: 9614-1388. Scopus Author ID: 58103491300

Кильмухаметова Элина Ильясовна — студентка 6 курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России; медицинская сестра отделения новорожденных ГАУЗ Челябинская областная детская клиническая больница, Челябинск, Россия. ORCID ID: 0009-0005-3745-9514. ResearcherID: RID72101. eLIBRARY SPIN-код: 2540-3490

About the authors

Elena N. Serebryakova — D. Sc. in Medicine, Professor of the Department of Hospital Pediatrics; Dean of the Faculty of Clinical Psychology, South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Chelyabinsk, Russia. ORCID ID: 0000-0002-4692-4802. ResearcherID: ABG-8330-2021. eLIBRARY SPIN code: 8613-5714. Scopus Author ID: 36020648000

Tatiana V. Shilova — Ph. D. in Medicine, Associate Professor at the Department of Hospital Pediatrics, Dean of the Faculty of Pediatrics, South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID ID: 0000-0001-9826-9654. ResearcherID: JZS-8764-2024. eLIBRARY SPIN code: 2028-9392. Scopus Author ID: 57211799427

Artem S. Kozhevnikov — Senior laboratory assistant at the Department of Hospital Pediatrics; Second-year resident majoring in Neonatology, South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Chelyabinsk, Russia. ORCID ID: 0009-0008-5400-3043. ResearcherID: RID72103. eLIBRARY SPIN code: 9614-1388. Scopus Author ID: 58103491300

Elina I. Kilmukhametova — 6th year student of the Pediatric Faculty of the South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; Nurse of the Neonatal Department of the Chelyabinsk Regional Children's Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russia. ORCID ID: 0009-0005-3745-9514. ResearcherID: RID72101. eLIBRARY SPIN code: 2540-3490